

⑥ 公表 平成4年(1992)7月9日

⑥ Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	審査請求	未請求	
A 61 K	31/585	AE J	7252-4C	予備審査請求	有
	9/107	E	7329-4C		
	31/585	ACX			
	47/38	H	7329-4C		

(金 7 頁)

⑥ 発明の名称 スピロノラクトン組成物

⑥ 特 願 平1-503922

⑥ 願文提出日 平3(1991)9月30日

⑥ 出 願 平1(1989)3月28日

⑥ 国際出願 PCT/US89/01274

⑥ 国際公報番号 WO90/11077

⑥ 国際公開日 平2(1990)10月4日

⑥ 発 明 者 オルセン ジェイムズ エル アメリカ合衆国 ノース カロライナ州 27514 チャペル ヒル
 カロライナ フォレスト 117
 ⑥ 出 願 人 カロライナ メディカル プロ アメリカ合衆国 ノース カロライナ州 27514 チャペル ヒル
 ダウ インコーポレイテッド カロライナ フォレスト 117
 ⑥ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外 8 名
 ⑥ 指 定 国 AT(広域特許), BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), SE(広域特許)

請求の範囲

1. (a) スピロノラクトン; 及び

(b) (i) ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 及び

(ii) (A) メチルセルロース、と

(B) ジメチルポリシロキサンポリマー

の混合物

からなる群から選ばれた水性均一化に有効な量の物質

を含むことを特徴とする、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する製薬組成物、

2. 微粉砕した形態のスピロノラクトンを含む請求の範囲第1項に記載の組成物、

3. 実質的に中性の pH を有する請求の範囲第1項に記載の組成物、

4. 請求の範囲第1項に記載の組成物の水性懸濁液、

5. スピロノラクトンが微粉砕されて、約0.5〜約5ミクロンの範囲の平均粒径を有する請求の範囲第1項に記載の組成物、

6. スピロノラクトンとナトリウムカルボキシメチルセルロースの合計重量を基準として、

(a) 約5〜約95重量%のスピロノラクトン; 及び

(b) 約1〜約95重量%のナトリウムメチルセルロース

を含むことを特徴とする、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する製薬組成物、

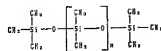
7. (a) 約3〜約90重量%のスピロノラクトン; 及び

(b) 約5〜約95重量%のメチルセルロース; 及び

(c) 約0.5〜約30重量%のジメチルポリシロキサンポリマー

を含むことを特徴とする、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する製薬組成物、

8. スピロノラクトン、メチルセルロース、及びジメチルポリシロキサンポリマーを含む、前記のジメチルポリシロキサンポリマーが次式:



(式中、n は約20〜約350である)

を有する請求の範囲第1項に記載の組成物、

9. 前記のジメチルポリシロキサンポリマーが製面上許されるシリカゲルと混合して存在する請求の範囲第7項に記載の組成物、

10. (a) 約0.1〜約1.0重量%のスピロノラクトン;

(b) 約0.1〜約2.0重量%のメチルセルロース;

(c) 約0.01〜約1.0重量%のシメチコン;

(d) 約0.05〜約0.5重量%の甘味料(これは組成物のイオン強度に殆ど影響しない); 及び

(e) 約90〜約99.5重量%の水

を含むことを特徴とする、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する製薬組成物、

11. 前記の甘味料が非蔗糖甘味料である請求の範囲第10項に記載の組成物、

12. 約1〜約8の範囲の pH を有する請求の範囲第10項に記載の組成物、

13. 性質が等張性である請求の範囲第10項に記載の組成物、

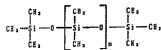
14. 約0.1〜約0.5重量%の組成物用防腐剤を含む請求の範囲第10項に記載の組成物、

15. 改良された水性分散性であり、少量の油を有し、利尿薬また

はアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する経口投与用のスピロラクトン液体製剤形態を与える、キレート剤を含まない製薬スピロラクトン組成物であって、

前記の組成物が

- (a) スピロラクトン；及び
(b) 水性均一化に有効な量の、メチルセルロースとジメチルポリシロキサンポリマーの混合物（ジメチルポリシロキサンポリマーは式：



（式中、n は約200～約350である）を有する）

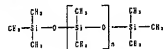
を含み、スピロラクトンが唯一の脂性成分であり、成分(a)及び(b)は制御放出多量単位で互いに混合されず、前記の成分が浸食性被覆物を含まないことを特徴とする前記の製薬スピロラクトン組成物。

16. 微粒除粉剤形態のスピロラクトンを含む請求の範囲第15項に記載の組成物。
17. 実質的に中性の pH を有する請求の範囲第15項に記載の組成物。
18. 請求の範囲第15項に記載の組成物の水性懸濁液。
19. スピロラクトンが微粒除粉されて、約0.5～約5ミクロンの範囲の平均粒径を有する請求の範囲第15項に記載の組成物。
20. 改良された水性分散性であり、少量の油を有し、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する経口投与用のスピロラクトン液体製剤形態を与える、キレート剤を含まない、

い、製薬スピロラクトン組成物であって、

前記の組成物が

- (a) 約3～約9重量%のスピロラクトン；及び
(b) 約5～約50重量%のメチルセルロース；及び
(c) 約0.3～約50重量%のジメチルポリシロキサンポリマー（前記のジメチルポリシロキサンポリマーは式：



（式中、n は約200～約350である）を有する）

を含み、スピロラクトンが唯一の脂性成分であり、成分(a)及び(b)は制御放出多量単位で互いに混合されず、前記の成分が浸食性被覆物を含まないことを特徴とする前記の製薬スピロラクトン組成物。

21. 前記のジメチルポリシロキサンポリマーが製薬上許されるシリカゲルと混合して存在する請求の範囲第20項に記載の組成物。
22. 改良された水性分散性であり、少量の油を有し、キレート剤を含まず、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する製薬スピロラクトン液体製剤形態の製薬組成物であって、
(a) 約0.1～約1.0重量%のスピロラクトン；
(b) 約0.1～約2.0重量%のメチルセルロース；
(c) 約0.01～約1.0重量%のシメチコン；
(d) 約0.05～約0.5重量%の甘味料（これは組成物のイオン強度に殆ど影響しない）；

組成物の水性分散液を哺乳類に投与することを特徴とするアルドステロン拮抗薬の治法。

31. 前記の哺乳類がヒトである請求の範囲第30項に記載の方法。
36. 前記の水性分散液が経口投与される請求の範囲第30項に記載の方法。

- (e) 約0.5～約9重量%の水
を含み、スピロラクトンが唯一の脂性成分であることを特徴とする前記の製薬組成物。
23. 前記の甘味料が非蔗糖甘味料である請求の範囲第22項に記載の組成物。
24. 約1～約8の範囲の pH を有する請求の範囲第22項に記載の組成物。
25. 性質が等張性である請求の範囲第22項に記載の組成物。
26. 約0.1～約0.5重量%の前記の組成物用の防腐剤を含む請求の範囲第22項に記載の組成物。
27. 利尿有効量の請求の範囲第1項に記載の組成物を哺乳類に投与することを特徴とする哺乳類の利尿治療法。
28. 前記の哺乳類がヒトである請求の範囲第27項に記載の方法。
29. 前記の組成物が経口投与される請求の範囲第27項に記載の方法。
30. アルドステロン拮抗有効量の請求の範囲第1項に記載の組成物を哺乳類に投与することを特徴とするアルドステロン拮抗薬の治法。
31. 前記の哺乳類がヒトである請求の範囲第30項に記載の方法。
36. 前記の組成物が経口投与される請求の範囲第30項に記載の方法。
33. 利尿有効量の請求の範囲第15項に記載の組成物の水性分散液を哺乳類に投与することを特徴とする哺乳類の利尿治療法。
34. 前記の哺乳類がヒトである請求の範囲第33項に記載の方法。
35. 前記の水性分散液が経口投与される請求の範囲第33項に記載の方法。
36. アルドステロン拮抗有効量の請求の範囲第15項に記載の組

明 細 書

スピロラクトン樹脂類

発明の要旨

発明の分類

本発明は一般に利尿薬及びアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する型環組成物に関するものであり、詳細には、水性均一化できるといふ特性があることによる型のスピロラクトン組成物に関する。

発明の詳細な説明

スピロラクトンは重要なアルドステロン拮抗特性を有するステロイド系ラクトン化合物であり、これは利尿薬として広く使用されている。

この化合物の構造及び調剤は、A.A. Patchett (Patchett) からの米国特許第3,257,390号に開示されている。

スピロラクトンは非常に有効なアルドステロン拮抗薬であるが、それは実際に水に不溶性であるという固有の欠点を有する。スピロラクトンが経口投与用の固体制剤中に使用された場合には、この化合物を錠剤またはカプセル中で適切な形で、例えば、造粒剤と組み合わせて使用することが典型的な慣例であり、これらは消化液中に固体制剤から胃腸液中に分散される。詳細には、微細砕スピロラクトン粉末は錠剤製剤またはカプセルの中での緩められた释放のような固体制剤形態で使用され、この際に不溶性の物質の生物学的利用を促進していた。発見または老人のアルドステロン過剰症(hyperaldosteronism)の防止に於いて、このような固体制剤スピロラクトン投与形態は非常に不利である。アルドステロン過剰症にかかり、またはそれを患うこのような発見または老人への経口投与に基く経口投与形態を提供することは、当業者にとって必要である。

生体の発症を生じないで活性成分の非常に均一な型環を生成するスピロラクトン組成物の提供により本明に解決し得るといふ驚くべき予想されたい発見に基づく。

固体制剤形態に於ける利用を妨げたことが明らかであるスピロラクトンそれ自体の特徴は、活性成分を水またはその他の水性媒体中に分散させることが試みられる場合に、水または水性媒体中でかなり発散するというその傾向である。このような発散は生体内のスピロラクトンの生物学的利用にひどく有害である。

スピロラクトンのこのような欠陥は、本発明に従って、スピロラクトンをナトリウムカルボキシメチルセルロースと混合して、またはメチルセルロース及びジメチルポリシロキサンポリマーの両方と混合して使用することにより解消される。本発明のこれらの別の実施形態の々は、水性媒体中で低発散で容易に均一化されるという驚くべき特徴を示す。

スピロラクトン用の水性均一化に有効な添加剤としてのナトリウムカルボキシメチルセルロースの使用は、このような物質が典型的に懸濁剤、錠剤賦形剤、または増粘剤として(治癒の場合、増粘剤としての役割で)製薬工業で使用されるところである。増粘剤として、または驚くべきである。当業者は理論的には増粘剤を薬物物質に添加することを望まない。何となれば、発散性とは、それにより悪化されることが予想されるからである。このような予期せぬ結果と対比して、スピロラクトンと組合せたナトリウムカルボキシメチルセルロースは、増粘及び水性媒体中のスピロラクトン活性成分の発散を抑えるのに有効な手段で使用される場合に他の形態を完全に抑制することがわかった。

また、スピロラクトンがメチルセルロースとジメチルポリシロキサンポリマーの水性均一化に有効な混合物と組み使用される

それ故、本発明の目的は、消化の前に容易に水性均一化される固体制剤組成物の形態、または水性スピロラクトン型環組成物の改良されたスピロラクトン投与形態を提供することである。

本発明の別の目的は、容易に製剤化され、経口投与により容易に投与されるような型のスピロラクトン製剤を提供することである。本発明のその他の目的及び利点は、以下の開示及び請求の範囲から更に充分に明らかになる。

発明の要旨

本発明は、一般には、スピロラクトンと、(1) ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び(11) メチルセルロースとジメチルポリシロキサンポリマーの混合物からなる態から選ばれた水性均一化に有効な量の物質を含む、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬として有益な組成物に関する。

本発明の別の特徴は、約0.1〜約1重量%のスピロラクトン、約0.1〜約2重量%のメチルセルロース、約0.1〜約1重量%のジメチルポリシロキサン、約0.5〜約0.5重量%の塩化ナトリウム(これは組成物のイオン強度に影響しない)、及び約99.0〜約99.9重量%の水を含む、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する組成物に関する。

本発明の更に別の特徴は、利尿薬効果の上記の組成物を哺乳類に投与することを含む、哺乳動物の利尿薬療法に関する。

更に別の特徴に於いて、本発明はアルドステロン拮抗薬効果の上記の組成物を哺乳類に投与することを含むアルドステロン過剰症の治療法に関する。

発明及びその好ましい実施形態の詳細な説明

本発明は、スピロラクトンの水に實際に不溶性の性質が、水性均一化である、即ち水またはその他の水性媒体の存在下で高発

散の実験結果は、驚くべき予想されたい特徴を示す。上記のように、水またはその他の水性媒体中のスピロラクトンそのものは、かなりの発散性を示す。加えて、スピロラクトンは単独では実際に水に不溶性であり、全く分散しない。メチルセルロースは、普通、水性製薬組成物中の懸濁剤として製薬工業で使用するが、このような型環物の添加は、ナトリウムカルボキシメチルセルロースに於いて上記したのと同様、発散がかなり少量の範囲の上昇される傾向の増加により防止し得ないような程度まで発散問題を悪化することが当業者により合理的に予想される。この予想は、水中のスピロラクトンへのメチルセルロースの添加が過度の発散の発生をもたらすという事実により実証される。しかしながら、驚くことに、メチルセルロースとジメチルポリシロキサンポリマー(製薬上許される増粘剤として)がスピロラクトンに添加される場合、得られる混合物は、発散挙動を殆ど示さないで容易に水性均一化できる。

本明細書に利用されるスピロラクトンは、化合物7-(アセチルチオ)-17-βヒドロキシ-3-オキソ-19-β-エナンチオ-21-β-ホルムル-17-エタクトンを含む。スピロラクトンは、その典型的な結晶性固体の形態で本発明に使用されてもよく、その固体は約0.5〜約5ミクロン、好ましくは約1.0ミクロンの平均粒径を有する微細砕粉末の形態のように減圧にできることが好ましい。

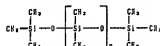
水性均一化できる発散性組成物を降ろすためにスピロラクトンと組合せると有益であるナトリウムカルボキシメチルセルロースは、組成物中のスピロラクトンに於いて懸濁及び増粘に有効である量で、その典型的なグラニュール固体の形態で使用されることが好適である。

こうして、ナトリウムカルボキシメチルセルロースとスピロラクトンは、好適な固形混合物として用意されてもよく、この混合物は、例えば、製薬業者により、分配の時点で水に分散でき、経口投与に適した水性スピロラクトン組成物を生じる。

スピロラクトンとナトリウムカルボキシメチルセルロースの一般的な製剤は、スピロラクトンとナトリウムカルボキシメチルセルロースの合計重量を基準として約5〜8重量%のスピロラクトン、及び約1.0〜約3.0重量%のナトリウムカルボキシメチルセルロースを含む。従って、このような固形混合物は、液体組成物の全重量を基準として約0.1〜1.0重量%のスピロラクトンを含む液体スピロラクトン組成物を得るのに適した量で水に分散し得る。

メチルセルロースがポリシロキサンポリマー及びスピロラクトンと組合せて使用される本発明の別の実施態様において、メチルセルロース物質は、例えば、ミシガン州、ミッドランドにあるドウ・ケミカル社 (Dow Chemical Co.) から商品名「メトセル」(METOCCEL) として市販されるよう、粒状形態の製上純物なグレードの結晶性メチルセルロースであることが好適であり得る。

メチルセルロース及びスピロラクトンと組合せるのに有益なジメチルポリシロキサンポリマーは、下記の式：



(式中、nは約2.0〜約3.5である)

を有することが好適であり得る。このようなポリマーは、このように型のジメチルポリシロキサンと製薬用に精製されたシリカが

ルの混合物として用意されることが好適であり得る。特に好ましいジメチルポリシロキサン/シリカゲル混合物は、ミシガン州、ミッドランドにあるドウ・コーニング (Dow-Corning) から商品名「メディカル・アンチフォーム」(Medical Antifoam) Aとして市販されるシメチコンである。その他の有益なシメチコン物質は、陶器塗着業者から市販されるシメチコンの3.0%シメチコンである「メチカル・アンチフォームAエマルジョン」(シメチコンエマルジョンUSP) である。

スピロラクトン、メチルセルロース、及びジメチルポリシロキサンポリマーを含む上記の組成物は固体粉末混合物として用意されることが好適であり、これは水に添加される時に液を固体形成しないで、または液を全く形成しないで容易に水性均一化し得る。一般に、このような型の組成物は、約0.3〜約0.9重量%のスピロラクトン、約0.3〜約0.9重量%のメチルセルロース、及び約0.3〜約0.9重量%のジメチルポリシロキサンポリマーを含んでもよい。従って、この固形混合物は、経口投与に適するよう、約0.1〜約1.0重量%の濃度でスピロラクトンを水性の分散剤中で与えるのに適した量の水に添加し得る。

経口投与用製剤としての水またはその他の水性媒体中の本発明のスピロラクトン組成物の上記の実施態様は、特別の適用に必要であり、または所望され、その実用される目的のためのスピロラクトン組成成分の効力を増進ないし調節剤を含むことが好適であり得る。

このような添加剤の例は、製剤中のカビ及び腐敗の発生を抑制するのに有効な低活性剤の如き防腐剤、揮発性の炭化水素、塩酸、着色添加剤、及び甘味料、等を含む。これに反し、「基本的な」組成物、即ち(a)必要により水性媒体中に、スピロノ

ラクトン、及びナトリウムカルボキシメチルセルロースを含む組成物、または(b)必要により水性媒体中に、スピロラクトン、メチルセルロース、及びジメチルポリシロキサンポリマーを含む組成物は、実質的に中性のpH、一般に約7〜約8の範囲のpHであり、等張性であり、経口投与後の体内での環境で周囲の体液のイオン強度と一般に等しいイオン強度を有することが望まれるべきである。このような等張性は、乳児及び老人、特に乳児への適用に於いて本発明の組成物の適性に関して非常に重要な特徴である。何となれば、等張からの逸脱は典型的に乳児にかなうの下痢を引き起こすからである。

スピロラクトン組成物の上記の等張性を維持するためには、上記の任意の添加剤が組成物のイオン強度を殆ど変化させないことが必須である。例えば、任意の甘味料添加剤に関して、非蔗糖甘味料を使用することが重要である。何となれば、蔗糖は組成物の等張性を損なうからである。それ故、ナトリウムサッカリン、及び商品名ニュートライースト (Nutra Sweet®) 及びマダナスト (Mazenaest®) の如き人工甘味料が好ましい。用となれば、このような人工甘味料は組成物の等張性に殆ど影響しないからである。

水性シロップ投薬形態の、上記の型の任意の添加剤を含む好適なスピロラクトン組成物の例は、下記の製剤である。

成分	濃度
スピロラクトン	5.0 g
ソルビトール (糖アルコール)	0.5 g
ソルビトールカリウム (糖アルコール)	2.0 g
シメチコン	0.67 g
ナトリウムサッカリン	1.35 g

メチルセルロース	12.0 g
42マダナスイート®/グラーゼン	14.0 m g
バナナ風味糖菓質	1.0 m g
精製水	1.0 mlにするのに 充分な量

本発明の液体投薬形態のスピロラクトン組成物の重要な利点は、その組成物が、現在まで利用されてきた固形投薬形態のスピロラクトン組成物よりも早い速度で、しかも大きな程度に吸収され得ることである。この理由は、固形投薬形態組成物が分散及びその後の体内でのスピロラクトンの溶解を必要とするが、一方、本発明のスピロラクトン液体投薬形態は既に水性懸濁液中に用いられ、それによりそれらの生物学的利用を最大にし、上記の吸収の増大された速度及び程度をもたらすことである。

こうして、本発明の好ましい組成物は、スピロラクトン等性成分の最高の生物学的利用能を有し、スピロラクトンは制御放出の多量単位中に結合せられておらず、または水性媒体を有することにより、即時の生物学的利用から特別に保護されていない。また、好ましい実施態様に於いて、スピロラクトンが唯一の活性成分である。更に、好ましいスピロラクトン組成物はキレート剤を含まない。

本発明の特徴及び利点は、以下の非制限的な実施例に関して更に充分に示される。実施例中、全ての数値及び率は、特にことわらない限り、重量基準である。

例1

固体の微粉砕された結晶形態のスピロラクトン0.80gを、内径2cm及び長さ5cmを有する1.0mのびん中の水1.0mlに添加し、振とうして水性媒体中のスピロラクトンの分散を行なっ

た。煮くしとろした後、スピロラクトンは不完全に分散したままであり、水面上に0.3~0.8cm(1/8~1/4インチ)の程度のかなりの層を生じた。

例2

スピロラクトン5.0gを、例1に使用した型のびんの中の水10mlに添加し、残いてメチルセルローズ12.0gを添加した。この水性組成物を煮くしとろし、例1に対してスピロラクトンの改良された分散を生じしたが、多量の渣の発生を伴っていた。水面上の泡の本体は高さ約1.8cm(1/4インチ)であった。

例3

例2の水性分散液にシメチコン6.7gを添加した。煮くしとろした後、組成物はその性質が半透明であり、泡発を示さないで良好な粘度特性及び懸濁性を示した。

例4

スピロラクトン5.0gを、例1に使用した型のびんの中の水10mlに添加し、残いてナトリウムカルボキシメチルセルローズ12.0gを添加した。得られた混合物を煮くしとろした。煮くしとろ後、混合物に均一に分散されており、良好な粘度特性及び懸濁特性、実質的に中性のpH(約7.0)を有し、液面上に泡がなかった。

例5

下記の表1に示される組成を有する本発明のスピロラクトン組成物をつつた。

表 1	
成分	濃 度
スピロラクトン	5.0 g
ソルビン酸	0.5 g

夫々の試験に於いて、溶解媒体中の試料を装置に添加し、攪いで装置を停止した。

種々の間隔で、夫々の試験を含む相当量の溶解媒体を取り出し、透過し、線径1mm当たり10μgのスピロラクトンを含み、420の平均ピーク面積を有する標準物質で較正したウォーターズ(Waters) 連相HPLC(高速度液クロマトグラフィー)と1)カラム(マチューセック用、ミルフォードにあるミリポア・コーポレーション(Millipore Corporation)のウォーターズ・クロマトグラフィ部門)に投入した。試料1~4の夫々の実験の濃度は夫々1mg/分であった。このようにして、夫々の試料1~4中のスピロラクトンを分離し、定量化した。結果を、線径1mm当たりのスピロラクトンのマイクログラム数で表2に示す。

表 2
線径1mm当たりのスピロラクトンのマイクログラム数
水相経過時間(分)

	1	3	5	10	15	20
試料 1	.48	.88	2.5	7.1	8.8	9.5
試料 2	.63	1.1	4.7	8.9	--	--
試料 3	.44	1.5	3.1	5.2	--	--
試料 4	2.8	5.3	6.9	8.9	--	--

表2中のデータにより示されるように、試料4の水性懸濁液は、それにより得られる一様な懸濁液のため、試料1~3の市販の固形錠剤に較べて非常に高い初期溶出速度を与えた。これらのデータは、本発明のスピロラクトン投薬形態が試験された市販の固形錠剤形よりもかなり早く広範囲に生物学的利用で

ソルビン酸カリウム	2.0 g
シメチコン	0.57 g
ナトリウムサッカリン	1.35 g
メチルセルローズ	12.0 g
4%マダナスイート糖ノグリセリン	14.0 ml
バナナ風味糖菓	1.0 ml
精製水	1.0 lにするのに 充分な量

得られた組成物はその性質が均一であり、良好な懸濁性及び粘度特性を有し、その中に泡が存在しなかった。この組成物は中性pH(7~8)を有し、等張性であった。

この製剤を、室温に於ける製剤の封入試験に於いて、37℃の温度で安定性に關して試験した。相当量の物質を1ヶ月間隔で夫々の試料から取り出し、HPLC分析により分析してそれらの安定性を評価した。3ヶ月後に、昇温試験及び封入試料は共に完全に安定であることがわかった。

例6

溶解比較研究を、二つの別々の実験で市販の固形スピロラクトン錠剤(アルダクトン(aldactone®)、G. D. マール・アンド・カンパニー(Searle & Company) (試料1及び試料2)、一般的に固形スピロラクトン錠剤(ラダビー・インコーポレーション(Rigby, Inc.)、ロケット・センター、NY) (試料3)、及び例5の操作により調整したスピロラクトンの水性懸濁液(試料4)に關して行なった。

その研究を、37℃の温度で溶解媒体として精製水中の0.04NのHClのわずかに酸性の水溶液を用いて、USP溶解度3(p. 959, USP XX (1980))を使用して行なった。

まことを示す。

例7

本発明の好ましい実施態様のスピロラクトン溶液を、その他の型のスピロラクトン溶液と比較した。こうして、メチルセルローズまたはナトリウムカルボキシメチルセルローズを含み、EDTAを含み、もしくはEDTAを含まない種類のスピロラクトン溶液を以下のように調整した。

混合物1: 本物の好ましい速度及び低分: 全容量10.0mlにする水中、スピロラクトン、0.5g; メチルセルローズ、1.2g; ステアリン酸ナトリウム、0.025g; 及びシメチコン、0.2gにより調整した。

混合物2: EDTA 0.01gを添加した以外は混合物1と同じである。

混合物3: 全容量10.0mlにする水中、スピロラクトン、0.5g; カルシウム二ナトリウムEDTA、0.004g; ナトリウムカルボキシメチルセルローズ、0.5g; 7.0%のソルビール溶液、5ml; ラウリル硫酸ナトリウム、0.025g; 及びシメチコン、0.015g。

混合物4: EDTAを添加しなかった以外は、混合物2と同じである。

混合物5: 全容量10.0mlにする水中、スピロラクトン、0.5g; カルシウム二ナトリウムEDTA、0.004g; ナトリウムカルボキシメチルセルローズ、1.0g; 7.0%のソルビール溶液、1.0ml; ラウリル硫酸ナトリウム、0.05g; 及びシメチコン、0.03g。

混合物6: EDTAを添加しなかった以外は、混合物5と同じである。

混合物質: 全重量 100 mEq 中、スピロラクトン、0.5 g ; カルシウム二ナトリウムを DTA、0.01 g ; ナトリウムカルボキシメチルセルロース、2.0 g ; 7.0 % のソルビトール溶液、

41.5 mEq ; ラウリル硫酸ナトリウム、0.075 g ; 及びシメコン、0.045 g。

混合物質: E D T A を添加しなかった以外は、混合物質と同じである。

矢々の増減をびんに入れ、量とすし矢。矢々の増減の上部の増減の量を、経時測定した。

8 種類の増減を用いた実験の結果を表すに示す。

表 3
照の長さ (mm)
時間 (分)

混合物質	0.5	1	2	5	10	30	40	50	60	90	150
J	3.0	1.3	1.2	0	-	-	-	-	-	-	-
K	2.8	1.3	1.0	0	-	-	-	-	-	-	-
M	6.9	4.7	4.7	5.0	2.8	2.2	2.1	2.8	1.6	1.3	0.8
IV	4.5	4.1	3.6	2.7	1.9	1.5	1.3	1.3	1.3	0.9	0.7
V	1.3	1.3	1.1	1.6	1.1	1.1	0.9	"0	-	-	-
VI	1.2	1.1	2.2	1.9	1.6	1.2	0.9	"0	-	-	-
VI											
VI											

* びんの内側の表面にある気泡であり、表面の中央にある泡ではない。

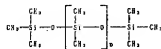
** その増減量は増幅して示すものとす。増減値中に認められる量の成分を得ることができなかった。

混合物質 I ~ VI を約 2 時間静置した後、それらを観察した。混合

物質 I (本発明の好ましい混合物質) 及び II (本発明の混合物質 + E D T A) は不透明であり、ミルクのようであり、びんを逆さにした場合に、ごくわずかの大きな粒子がびんで観察できた。矢々、E D T A を含み、また E D T A を含まない混合物質 III 及び IV は半透明であり、混合物質 I 及び II よりもはっきりと不透明ではなく、多数の粒状物を有しており、凝集集合体がびんの底部に沈降していた。混合物質 I ~ IV よりも更に濃厚な懸濁液である混合物質 V 及び VI は、混合物質 I 及び II とほぼ同じ位に不透明であったが、約 2 ~ 3 倍多い粒状の凝集物をびんの底部に有していた。混合物質 III 及び IV は凝集物のままであり、増粘していた。こうして、本発明の好ましい実施態様の混合物質 I 及び II は、その他の混合物質よりも懸濁し易く、しかも長時間懸濁状態で留まっていた。

発明を支持する最良の方法

スピロラクトン組成物は、スピロラクトンと、水性、内一化に有効な量のメチルセルロース及びシメチルポリシロキサンポリマーの混合物を含むことが好ましい。前記のジメチルポリシロキサンポリマーは、式:



(式中、n は約 200 ~ 約 350 である) を有することが好ましい。スピロラクトンは唯一の活性成分であることが好ましく、成分は従属性被覆物を含まず、制御放出単位で組合わされている。

工業上の適用性

本発明のスピロラクトン組成物は、消化の間に水性均一化し

得る固体粉末組成物の形態で容易に製剤化でき、または水性スピロラクトン懸濁液の形態で製造し得る。この製剤は哺乳類に容易に投与され、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する。

本発明の好ましい実施態様が示され、詳細に記載されたが、その他の変換、改良、及び実施態様が可能であることが理解され、それ故、全てのこのような変換、改良、及び実施態様は本発明の精神及び範囲内にあると見なされるべきである。

特正書の翻訳文提出書
(特許法第 184 条の 7 第 1 項)

3.9.30

平成 年 月 日

特許庁長官 関 根 夏 殿

20

1. 特許出願の表示 PCT/US88/01274

2. 発明の名称 スピロラクトン組成物

3. 特許出願人

名 称 カロライナ メディカル プロダクツ
インコーポレイテッド

4. 代理人

住 所 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号
電話 (321) 8741 代表

氏 名 (5895) 井 澤 士 中 村



5. 特正書の提出年月日 1990年9月8日

6. 添付書類の目録

(1) 特正書の翻訳文

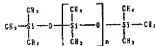


請求の範囲

- 改良された水性分散性であり、少量の油を有し、利炭素またはアルドステロン塩酸塩としての実用性を有する樋口投与用のスピロノラクトン液体投薬形態を与える、キレート剤を含まない製薬スピロノラクトン組成物であって、

前記の組成物が

- スピロノラクトンI及び
- 水性均一化に有効な量の、メチルセルロースとジメチルポリシロキサンポリマーの混合物（ジメチルポリシロキサンポリマー＝式I）



（式中、nは約200～約350である）を有する）

- を含み、スピロノラクトンが唯一の活性成分である、成分(a)及び(b)は製剤放出多量単位で互いに結合されず、前記の成分が浸透性被覆物を含まないことを特徴とする前記の製薬スピロノラクトン組成物。
- 微粉砕粉末の形態のスピロノラクトンを含む請求の範囲第1項に記載の組成物。
- 実質的に中性のpHを有する請求の範囲第1項に記載の組成物。
- 請求の範囲第1項に記載の組成物の水性懸濁液。
- スピロノラクトンが溶解されて、約0.5～約5ミクロンの範囲の平均粒径を有する請求の範囲第1項に記載の組成物。
- 改良された水性分散性であり、少量の油を有し、利炭素また

はアルドステロン塩酸塩としての実用性を有する樋口投与用のスピロノラクトン液体投薬形態を与える、キレート剤を含まない製薬スピロノラクトン組成物であって、

前記の組成物が

- 約3～約9重量%のスピロノラクトン；及び
- 約5～約8重量%のメチルセルロース；及び
- 約0.5～約0.5重量%のジメチルポリシロキサンポリマー（前記のジメチルポリシロキサンポリマー＝式I）



（式中、nは約200～約350である）を有する）

- を含み、スピロノラクトンが唯一の活性成分であり、成分(a)及び(b)は製剤放出多量単位で互いに結合されず、前記の成分が浸透性被覆物を含まないことを特徴とする前記の製薬スピロノラクトン組成物。
- 前記のジメチルポリシロキサンポリマーが製薬上許されるシリカゲルと混合して存在する請求の範囲第6項に記載の組成物。
- 改良された水性分散性であり、少量の油を有し、キレート剤を含まず、利炭素またはアルドステロン塩酸塩としての実用性を有する製薬スピロノラクトン液体投薬形態の製薬組成物であって、
- 約0.1～約1.0重量%のスピロノラクトン；
- 約0.1～約2.0重量%のメチルセルロース；
- 約0.01～約1.0重量%のシメタコン；
- 約0.05～約0.5重量%の官能料（これは組成物のイオン

濃度に殆ど影響しない）；

- 約90～約99重量%の水
- を含み、スピロノラクトンが唯一の活性成分であることを特徴とする前記の製薬組成物。
- 前記の官能料が非難官能料である請求の範囲第9項に記載の組成物。
- 約1～約8の範囲のpHを有する請求の範囲第9項に記載の組成物。
- 性質が等活性である請求の範囲第8項に記載の組成物。
- 約0.1～約0.5重量%の前記の組成物用の防腐剤を含む請求の範囲第9項に記載の組成物。
- 利炭素を有する請求の範囲第1項に記載の組成物の水性分散液を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物の利尿剤療法。
- 前記の哺乳動物がヒトである請求の範囲第1項に記載の方法。
- 前記の水性分散液が樋口投与される請求の範囲第1項に記載の方法。
- アルドステロン塩酸塩を有する請求の範囲第1項に記載の組成物の水性分散液を哺乳動物に投与することと特徴とするアルドステロン阻害剤の投与方法。
- 前記の哺乳動物がヒトである請求の範囲第1項に記載の方法。
- 前記の水性分散液が樋口投与される請求の範囲第1項に記載の方法。

国際調査報告

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER International Patent Classification (IPC) Class. H01M 1/00 American Classification (A.C.) Class. 205/200, 205/201, 205/202, 205/203, 205/204, 205/205, 205/206, 205/207, 205/208, 205/209, 205/210, 205/211, 205/212, 205/213, 205/214, 205/215, 205/216, 205/217, 205/218, 205/219, 205/220, 205/221, 205/222, 205/223, 205/224, 205/225, 205/226, 205/227, 205/228, 205/229, 205/230, 205/231, 205/232, 205/233, 205/234, 205/235, 205/236, 205/237, 205/238, 205/239, 205/240, 205/241, 205/242, 205/243, 205/244, 205/245, 205/246, 205/247, 205/248, 205/249, 205/250, 205/251, 205/252, 205/253, 205/254, 205/255, 205/256, 205/257, 205/258, 205/259, 205/260, 205/261, 205/262, 205/263, 205/264, 205/265, 205/266, 205/267, 205/268, 205/269, 205/270, 205/271, 205/272, 205/273, 205/274, 205/275, 205/276, 205/277, 205/278, 205/279, 205/280, 205/281, 205/282, 205/283, 205/284, 205/285, 205/286, 205/287, 205/288, 205/289, 205/290, 205/291, 205/292, 205/293, 205/294, 205/295, 205/296, 205/297, 205/298, 205/299, 205/300, 205/301, 205/302, 205/303, 205/304, 205/305, 205/306, 205/307, 205/308, 205/309, 205/310, 205/311, 205/312, 205/313, 205/314, 205/315, 205/316, 205/317, 205/318, 205/319, 205/320, 205/321, 205/322, 205/323, 205/324, 205/325, 205/326, 205/327, 205/328, 205/329, 205/330, 205/331, 205/332, 205/333, 205/334, 205/335, 205/336, 205/337, 205/338, 205/339, 205/340, 205/341, 205/342, 205/343, 205/344, 205/345, 205/346, 205/347, 205/348, 205/349, 205/350, 205/351, 205/352, 205/353, 205/354, 205/355, 205/356, 205/357, 205/358, 205/359, 205/360, 205/361, 205/362, 205/363, 205/364, 205/365, 205/366, 205/367, 205/368, 205/369, 205/370, 205/371, 205/372, 205/373, 205/374, 205/375, 205/376, 205/377, 205/378, 205/379, 205/380, 205/381, 205/382, 205/383, 205/384, 205/385, 205/386, 205/387, 205/388, 205/389, 205/390, 205/391, 205/392, 205/393, 205/394, 205/395, 205/396, 205/397, 205/398, 205/399, 205/400, 205/401, 205/402, 205/403, 205/404, 205/405, 205/406, 205/407, 205/408, 205/409, 205/410, 205/411, 205/412, 205/413, 205/414, 205/415, 205/416, 205/417, 205/418, 205/419, 205/420, 205/421, 205/422, 205/423, 205/424, 205/425, 205/426, 205/427, 205/428, 205/429, 205/430, 205/431, 205/432, 205/433, 205/434, 205/435, 205/436, 205/437, 205/438, 205/439, 205/440, 205/441, 205/442, 205/443, 205/444, 205/445, 205/446, 205/447, 205/448, 205/449, 205/450, 205/451, 205/452, 205/453, 205/454, 205/455, 205/456, 205/457, 205/458, 205/459, 205/460, 205/461, 205/462, 205/463, 205/464, 205/465, 205/466, 205/467, 205/468, 205/469, 205/470, 205/471, 205/472, 205/473, 205/474, 205/475, 205/476, 205/477, 205/478, 205/479, 205/480, 205/481, 205/482, 205/483, 205/484, 205/485, 205/486, 205/487, 205/488, 205/489, 205/490, 205/491, 205/492, 205/493, 205/494, 205/495, 205/496, 205/497, 205/498, 205/499, 205/500, 205/501, 205/502, 205/503, 205/504, 205/505, 205/506, 205/507, 205/508, 205/509, 205/510, 205/511, 205/512, 205/513, 205/514, 205/515, 205/516, 205/517, 205/518, 205/519, 205/520, 205/521, 205/522, 205/523, 205/524, 205/525, 205/526, 205/527, 205/528, 205/529, 205/530, 205/531, 205/532, 205/533, 205/534, 205/535, 205/536, 205/537, 205/538, 205/539, 205/540, 205/541, 205/542, 205/543, 205/544, 205/545, 205/546, 205/547, 205/548, 205/549, 205/550, 205/551, 205/552, 205/553, 205/554, 205/555, 205/556, 205/557, 205/558, 205/559, 205/560, 205/561, 205/562, 205/563, 205/564, 205/565, 205/566, 205/567, 205/568, 205/569, 205/570, 205/571, 205/572, 205/573, 205/574, 205/575, 205/576, 205/577, 205/578, 205/579, 205/580, 205/581, 205/582, 205/583, 205/584, 205/585, 205/586, 205/587, 205/588, 205/589, 205/590, 205/591, 205/592, 205/593, 205/594, 205/595, 205/596, 205/597, 205/598, 205/599, 205/600, 205/601, 205/602, 205/603, 205/604, 205/605, 205/606, 205/607, 205/608, 205/609, 205/610, 205/611, 205/612, 205/613, 205/614, 205/615, 205/616, 205/617, 205/618, 205/619, 205/620, 205/621, 205/622, 205/623, 205/624, 205/625, 205/626, 205/627, 205/628, 205/629, 205/630, 205/631, 205/632, 205/633, 205/634, 205/635, 205/636, 205/637, 205/638, 205/639, 205/640, 205/641, 205/642, 205/643, 205/644, 205/645, 205/646, 205/647, 205/648, 205/649, 205/650, 205/651, 205/652, 205/653, 205/654, 205/655, 205/656, 205/657, 205/658, 205/659, 205/660, 205/661, 205/662, 205/663, 205/664, 205/665, 205/666, 205/667, 205/668, 205/669, 205/670, 205/671, 205/672, 205/673, 205/674, 205/675, 205/676, 205/677, 205/678, 205/679, 205/680, 205/681, 205/682, 205/683, 205/684, 205/685, 205/686, 205/687, 205/688, 205/689, 205/690, 205/691, 205/692, 205/693, 205/694, 205/695, 205/696, 205/697, 205/698, 205/699, 205/700, 205/701, 205/702, 205/703, 205/704, 205/705, 205/706, 205/707, 205/708, 205/709, 205/710, 205/711, 205/712, 205/713, 205/714, 205/715, 205/716, 205/717, 205/718, 205/719, 205/720, 205/721, 205/722, 205/723, 205/724, 205/725, 205/726, 205/727, 205/728, 205/729, 205/730, 205/731, 205/732, 205/733, 205/734, 205/735, 205/736, 205/737, 205/738, 205/739, 205/740, 205/741, 205/742, 205/743, 205/744, 205/745, 205/746, 205/747, 205/748, 205/749, 205/750, 205/751, 205/752, 205/753, 205/754, 205/755, 205/756, 205/757, 205/758, 205/759, 205/760, 205/761, 205/762, 205/763, 205/764, 205/765, 205/766, 205/767, 205/768, 205/769, 205/770, 205/771, 205/772, 205/773, 205/774, 205/775, 205/776, 205/777, 205/778, 205/779, 205/780, 205/781, 205/782, 205/783, 205/784, 205/785, 205/786, 205/787, 205/788, 205/789, 205/790, 205/791, 205/792, 205/793, 205/794, 205/795, 205/796, 205/797, 205/798, 205/799, 205/800, 205/801, 205/802, 205/803, 205/804, 205/805, 205/806, 205/807, 205/808, 205/809, 205/810, 205/811, 205/812, 205/813, 205/814, 205/815, 205/816, 205/817, 205/818, 205/819, 205/820, 205/821, 205/822, 205/823, 205/824, 205/825, 205/826, 205/827, 205/828, 205/829, 205/830, 205/831, 205/832, 205/833, 205/834, 205/835, 205/836, 205/837, 205/838, 205/839, 205/840, 205/841, 205/842, 205/843, 205/844, 205/845, 205/846, 205/847, 205/848, 205/849, 205/850, 205/851, 205/852, 205/853, 205/854, 205/855, 205/856, 205/857, 205/858, 205/859, 205/860, 205/861, 205/862, 205/863, 205/864, 205/865, 205/866, 205/867, 205/868, 205/869, 205/870, 205/871, 205/872, 205/873, 205/874, 205/875, 205/876, 205/877, 205/878, 205/879, 205/880, 205/881, 205/882, 205/883, 205/884, 205/885, 205/886, 205/887, 205/888, 205/889, 205/890, 205/891, 205/892, 205/893, 205/894, 205/895, 205/896, 205/897, 205/898, 205/899, 205/900, 205/901, 205/902, 205/903, 205/904, 205/905, 205/906, 205/907, 205/908, 205/909, 205/910, 205/911, 205/912, 205/913, 205/914, 205/915, 205/916, 205/917, 205/918, 205/919, 205/920, 205/921, 205/922, 205/923, 205/924, 205/925, 205/926, 205/927, 205/928, 205/929, 205/930, 205/931, 205/932, 205/933, 205/934, 205/935, 205/936, 205/937, 205/938, 205/939, 205/940, 205/941, 205/942, 205/943, 205/944, 205/945, 205/946, 205/947, 205/948, 205/949, 205/950, 205/951, 205/952, 205/953, 205/954, 205/955, 205/956, 205/957, 205/958, 205/959, 205/960, 205/961, 205/962, 205/963, 205/964, 205/965, 205/966, 205/967, 205/968, 205/969, 205/970, 205/971, 205/972, 205/973, 205/974, 205/975, 205/976, 205/977, 205/978, 205/979, 205/980, 205/981, 205/982, 205/983, 205/984, 205/985, 205/986, 205/987, 205/988, 205/989, 205/990, 205/991, 205/992, 205/993, 205/994, 205/995, 205/996, 205/997, 205/998, 205/999, 206/000, 206/001, 206/002, 206/003, 206/004, 206/005, 206/006, 206/007, 206/008, 206/009, 206/010, 206/011, 206/012, 206/013, 206/014, 206/015, 206/016, 206/017, 206/018, 206/019, 206/020, 206/021, 206/022, 206/023, 206/024, 206/025, 206/026, 206/027, 206/028, 206/029, 206/030, 206/031, 206/032, 206/033, 206/034, 206/035, 206/036, 206/037, 206/038, 206/039, 206/040, 206/041, 206/042, 206/043, 206/044, 206/045, 206/046, 206/047, 206/048, 206/049, 206/050, 206/051, 206/052, 206/053, 206/054, 206/055, 206/056, 206/057, 206/058, 206/059, 206/060, 206/061, 206/062, 206/063, 206/064, 206/065, 206/066, 206/067, 206/068, 206/069, 206/070, 206/071, 206/072, 206/073, 206/074, 206/075, 206/076, 206/077, 206/078, 206/079, 206/080, 206/081, 206/082, 206/083, 206/084, 206/085, 206/086, 206/087, 206/088, 206/089, 206/090, 206/091, 206/092, 206/093, 206/094, 206/095, 206/096, 206/097, 206/098, 206/099, 206/100, 206/101, 206/102, 206/103, 206/104, 206/105, 206/106, 206/107, 206/108, 206/109, 206/110, 206/111, 206/112, 206/113, 206/114, 206/115, 206/116, 206/117, 206/118, 206/119, 206/120, 206/121, 206/122, 206/123, 206/124, 206/125, 206/126, 206/127, 206/128, 206/129, 206/130, 206/131, 206/132, 206/133, 206/134, 206/135, 206/136, 206/137, 206/138, 206/139, 206/140, 206/141, 206/142, 206/143, 206/144, 206/145, 206/146, 206/147, 206/148, 206/149, 206/150, 206/151, 206/152, 206/153, 206/154, 206/155, 206/156, 206/157, 206/158, 206/159, 206/160, 206/161, 206/162, 206/163, 206/164, 206/165, 206/166, 206/167, 206/168, 206/169, 206/170, 206/171, 206/172, 206/173, 206/174, 206/175, 206/176, 206/177, 206/178, 206/179, 206/180, 206/181, 206/182, 206/183, 206/184, 206/185, 206/186, 206/187, 206/188, 206/189, 206/190, 206/191, 206/192, 206/193, 206/194, 206/195, 206/196, 206/197, 206/198, 206/199, 206/200, 206/201, 206/202, 206/203, 206/204, 206/205, 206/206, 206/207, 206/208, 206/209, 206/210, 206/211, 206/212, 206/213, 206/214, 206/215, 206/216, 206/217, 206/218, 206/219, 206/220, 206/221, 206/222, 206/223, 206/224, 206/225, 206/226, 206/227, 206/228, 206/229, 206/230, 206/231, 206/232, 206/233, 206/234, 206/235, 206/236, 206/237, 206/238, 206/239, 206/240, 206/241, 206/242, 206/243, 206/244, 206/245, 206/246, 206/247, 206/248, 206/249, 206/250, 206/251, 206/252, 206/253, 206/254, 206/255, 206/256, 206/257, 206/258, 206/259, 206/260, 206/261, 206/262, 206/263, 206/264, 206/265, 206/266, 206/267, 206/268, 206/269, 206/270, 206/271, 206/272, 206/273, 206/274, 206/275, 206/276, 206/277, 206/278, 206/279, 206/280, 206/281, 206/282, 206/283, 206/284, 206/285, 206/286, 206/287, 206/288, 206/289, 206/290, 206/291, 206/292, 206/293, 206/294, 206/295, 206/296, 206/297, 206/298, 206/299, 206/300, 206/301, 206/302, 206/303, 206/304, 206/305, 206/306, 206/307, 206/308, 206/309, 206/310, 206/311, 206/312, 206/313, 206/314, 206/315, 206/316, 206/317, 206/318, 206/319, 206/320, 206/321, 206/322, 206/323, 206/324, 206/325, 206/326, 206/327, 206/328, 206/329, 206/330, 206/331, 206/332, 206/333, 206/334, 206/335, 206/336, 206/337, 206/338, 206/339, 206/340, 206/341, 206/342, 206/343, 206/344	
--	--